ÜBER DIE WIRKUNG DES COLLARGOLS BEI DIREKTER INJEKTION INS NIERENPARENCHYM

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT

VON

W. SCHACHNOW

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN
1913

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen
Fakultät der Universität Straßburg.

Referent: Priv.-Doz. Dr. v. Lichtenberg.
Korreferent: Prof. Dr. Madelung.

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.

Seit Völcker und von Lichtenberg im Jahre 1906 ihre Methode der Pyelographie mittels Kollargolinjektion in das Nierenbecken veröffentlichten, sind höchst wertvolle diagnostische Resultate für die moderne Nierenchirurgie mit ihr gewonnen worden und hat sie unter den Chirurgen, welche sich mit Nierendiagnostik beschäftigen, ausgedehnte Anwendung und Billigung gefunden. Weitaus die Mehrzahl der Autoren bestätigt die völlige Gefahrlosigkeit der Methode bei richtiger Handhabung der Einspritzung. Nur wenige Stimmen sind prinzipiell gegen sie laut geworden. Die Gegnerschaft wird mit einer gewissen Gefährlichkeit begründet, welche dem Präparate Collargol den Nieren gegenüber zukommen sollte. Es werden in der Literatur einige Fälle geführt, welche beweisen sollen, daß das Kollargol bei der Pyelographie über das Becken hinaus ins Nierenparenchym gelangen und dort zum Teil schwerere Veränderungen setzen könnte. Die Mehrzahl der Autoren, die eine größere klinische Erfahrung mit der Methode besitzen, ist darüber einig, daß es sich in den angezogenen Fällen um Vorkommnisse handelt, welche nicht der Methode als solcher, sondern durchaus vermeidbaren technischen Fehlern zuzuschreiben waren, nämlich um mechanische Schädigung der Nierenbeckenschleimhaut, bzw. der Nieren selbst durch zu hohen angewandten Druck bei der Injektion. Nach einer einmal gesetzten mechanischen Läsion der schützenden Schleimhautüberzüge kann die Lösung direkt in das empfindlichere Parenchym gelangen, wo sie nun, unter ganz anderen Bedingungen einwirkend, sich wohl different verhalten könnte, im Gegensatz zu der bloßen Oberflächenkontaktwirkung mit der Beckenschleimhaut.

Schon die sehr große Zahl der ohne jede Schädigung mit der Methode behandelten Patienten läßt darauf schließen, daß es sich bei den im

Verhältnis zur Zahl der ausgeführten Pyelographien verschwindend wenigen Fällen von Nierenschädigung um ein akzidentelles und vermeidbares Moment handeln muß, und daß die Methode an sich gefahrlos ist. Nicht nur klinisch, sondern auch durch die pathologisch-histologische Untersuchung später exstirpierter pyelographierter Nieren ist aber weiterhin die Ungefährlichkeit der Methode bei intakter Schleimhautdecke des Beckens bestätigt worden.

Endlich haben experimentelle Untersuchungen zu dem gleichen Ergebnis geführt.

Strassmann ahmte, wie er selbst sich ausdrückt, möglichst die bei der Pyelographie angewandte Methodik nach. Seine Versuchsanordnung war dabei kurz folgende:

Durch Medianschnitt transperitoneale Blasenfreilegung bei narkotisierten Kaninchen, Aufsuchung der Ureteren am Fundus der Harnblase. Unterbindung eines Ureters. Hierauf trat Urinstauung in demselben ein. Die hierbei eintretende Dilatation des Ureters gestattete es nach Incision in denselben eine Kanüle einzuführen. Es wurden durch diese mit der Spritze 2 ccm Kollargollösung ins Nierenbecken eingespritzt. Darauf wurde die Kanüle verschlossen, so daß ein Ablaufen der Flüssigkeit nicht stattfand. Nach verschiedenen Einwirkungszeiten von 6 Minuten bis zu 24 Stunden wurden die Nieren herausgenommen und untersucht. Die Resultate waren in sämtlichen Versuchsnieren ähnliche: Es waren stets gar keine oder nur ganz geringfügige Veränderungen der Nierenbeckenschleimhaut vorhanden. Die letzteren werden von Strassmann auf die relativ für die Kaninchenniere zu große eingespritzte Flüssigkeitsmenge bezogen. Ein Teil des Kollargols lag abgelagert im Becken, der größte Teil in dem Bindegewebe um Becken und Hilus, ein Teil fand sich in den Gewebe- und Lymphspalten um die Sammelröhrchen. Das Lumen der Harnkanälchen war stets frei. Nirgends waren Schädigungen von Nierenepithelien oder Glomeruli da. Es wurde also von Strassmann angenommen, daß das Kollargol schon im Becken in die Lymphspalten „diffundiert“ sei. In den Gewebspalten weiter transportiert, gelangt es auch zu erheblichen Ablagerungen in der Kapsel, welche geschwärzt wird. Im Parenchym der Niere selbst war stets wenig Kollargol zu finden.

Mit Strassmann ist aus diesen Versuchsergebnissen die Bestätigung der klinischen Erfahrungen von der Unschädlichkeit der Methode bei richtiger Technik abzunehmen.

Nun wären die Fälle kritisch zu betrachten, in denen es nach Kollargolinjektion ins Nierenbecken zu Schädigungen von Becken und Parenchym gekommen sein soll.

Jervell beschrieb auf dem nordischen Chirurgenkongreß 1911 einen Fall von keilförmiger Gangrän in einer Niere nach Pyelographie. Er

selbst nimmt einen technischen Fehler durch zu starke Kompression des Abdomens an. Jedenfalls muß abnormer Druck zustande gekommen sein, der durch traumatische Schädigung das Kollargol ins Parenchym gelangen ließ, wo es naturgemäß anders wirken mußte.

Oehlecker sah einen Fall von Nierenschädigung nach Pyelographie bei einer Patientin mit Grawitztumor der linken Niere. Das Kollargol mußte unter hohem Druck injiziert werden, da die Flüssigkeit bei niederem Druck nicht einlief. Darauf traten Schmerzen und Fieber auf.

Nach 5 Tagen wurde die Niere operativ entfernt. Die obere Hälfte war makroskopisch normal. In einigen Pyramiden fanden sich kleine schwarze infarktähnliche Stellen, welche als durch Kollargol gesetzte Veränderungen aufgefaßt wurden. Mikroskopisch fanden sich in den Tubuli recti neben homogenen Zylindern andere schwarz imprägnierte, die zum Teil aus Detritus und Blutpigment bestanden. An einigen Stellen bestand Nekrose. Dazwischen verliefen gesunde Harnkanälchen. Wie erwähnt, mußte bei der Injektion sehr hoher Druck angewandt werden. Ferner nimmt der Autor selbst an, daß der Tumor das Nierenbecken komprimierte und daß so durch Kombination ungünstiger individueller Zufallsverhältnisse mit hohem Druck bei der Injektion abnorme Bedingungen zustande kamen, die das Kollargol über den Bestimmungsort hinaus ins Parenchym gelangen ließen.

Noch handgreiflicher liegt das technische Versehen in dem Falle von Zachrisson zutage. — Hier wurden durch eine Verwechslung 14 ccm Collargollösung, die für das erweiterte rechte Nierenbecken bestimmt waren, in das normale linke Becken eingespritzt. Röntgenologisch zeigte sich, daß Kollargol bis in die Tubuli recti vorgedrungen war. Man sah deutlich dunkle Streifen im Innern der Niere. Nach 1 Jahre bestand in dem Urin der Niere nur noch geringe Zylinderbildung.

Rössle beschrieb einen Fall, bei dem 8 Tage nach der Pyelographie der Tod eingetreten war. Rössle fand hämorrhagische Diathese, außerdem Leber- und Nierenschädigung. Letztere wird von Rössle folgendermaßen beschrieben: „Die kolloidale Silberlösung ist auch in die Harnkanälchen selbst eingedrungen und von der Hand des Operateurs bis in die gewundenen Harnkanälchen gepreßt worden. Auch wo dies nicht der Fall war, hat eine Resorption der Injektionsmasse stattgefunden, die wir leicht in und zwischen den Epithelien wie an den interstitiellen Lymphspalten weiter erkennen können.“ Auch die Nierenbeckenschleimhaut fand Rössle „verätzt“ und die darunter liegenden Teile bindegewebiger Natur waren weit zwischen die Markkanälchen hinein imbibiert von Kollargol, wobei, wie auch sonst, Kollargol in schwarzbraunen Klümpchen ausfiel.

Rössle schreibt den Exitus der Kollargoleinspritzung zu. Er nimmt

an, daß durch die Nierenschädigung eine plötzliche Resorption großer Silbermassen stattgefunden habe. Eine eigentliche Ätzung scheint Rössle hier merkwürdigerweise nur am Nierenbecken gefunden zu haben, während im Parenchym, wo nach Berstung der Kanälchen das Kollargol hineingelangt war, nur mehr eine Ablagerung, jedenfalls keine schwerere Schädigung gefunden wurde. Die Epithelien waren gering geschädigt, in den Kapselraum der Glomeruli war nichts eingedrungen.

Da sich meine Arbeit nur mit den lokalen Veränderungen der Niere selbst befassen wird, sei hier auf die Frage der von Rössle angenommenen Allgemeinvergiftung nicht weiter eingegangen. Die eigentlichen Parenchymveränderungen der Niere selbst aber waren trotz des fraglos angewandten viel zu hohen Drucks und der großen Menge der Lösung (Berstung von Kanälchen! Hinaufpressen in die gewundenen Kanälchen!) auffallend geringe. Die Verätzung der Nierenbeckenschleimhaut ist vielleicht auch durch die mechanische Schädigung erklärbar.

Blum-Wien rät auf Grund der Fälle von Oehlecker und Rössle, ebenso nach eigenen Leichenversuchen von der Kollargolfüllung des Nierenbeckens ab. Er spritzte an einer Leichenniere unter mäßigem Druck 10 ccm 5 proz. Kollargollösung ins Nierenbecken. Auf dem angefertigten Röntgenbilde sah man, daß von der Spitze der Calices radiäre Streifen bis unter die Kapsel verliefen. Mikroskopisch fand sich bei der Sektion, daß das Kollargol durch die geborstenen Sammelröhrchen entlang den Harnkanälchen und den Lymphspalten der Niere bis unter die Kapsel derselben hinaufgepreßt wurde, und sich selbst unter der Kapsel größere Kollargolmengen ansammelten.

Das normale Nierenbecken hat nach Völcker, Luys u. a. eine Kapazität von 2—4 ccm, das normale Nierenbecken und der Ureter fassen an der Leiche nach den Feststellungen von Lichtenbergs 6—8 ccm. Es wurde diese Grenze bei dem Versuche Blums erheblich überschritten. Eine noch größere Menge, 20 ccm, wurde an einer andern eben exstirpierten Niere ins Becken gespritzt. Es fand sich „schwere Verätzung und Nekrose der ganzen Nierenbeckenschleimhaut“ am histologischen Präparate.

Abgesehen von den großen angewandten Mengen, gibt Blum selbst zu, daß wohl tote Nieren nicht ohne weiteres Schlüsse auf die normalen Verhältnisse gestatten, da ja die vitale Energie fehlt.

Letzthin wurde neben den ebenfalls aus der nordischen Literatur stammenden Fällen von Jervell und Zachrisson noch ein weiterer von Tröll veröffentlicht.

Es handelte sich bei Tröll um einen Fall von doppeltem Ureter. Der eine führte in einen Pyonephrosensack, der andere in einen beschränkten gesunden unteren Teil der Niere. Die Niere wurde einige Zeit nach der Pyelographie entfernt. Makroskopisch fand sich im ge-

sunden Teil eine 5 Pfennigstück große Zone mit bleigrauer Schnittfläche, auf der sich dunkle radiäre Streifen markierten. Mikroskopisch ergab sich, daß Kollargol aus dem Becken ins Parenchym und von dort bis in den Zwischenraum zwischen Glomeruli und Kapsel hineingepreßt war. Bei der Injektion waren 6—7 ccm eingespritzt, eine Menge, die für den dem beschränkten gesunden unteren Teil der Niere entsprechenden Beckenraum sicher viel zu groß war. Beachtenswert ist in diesem Fall die Infiltration der Malpighischen Körperchen, die sonst nirgends beobachtet wurde. Im übrigen war es nur zu Ablagerungen, nicht zu schwereren Verätzungen der Niere gekommen.

Diese Fälle sind es also, bei denen durch einen mehr oder weniger sicher nachweisbaren technischen Fehler oder durch Kombination eines solchen mit individuell ungünstigen zufälligen Verhältnissen Kollargol ins Nierenparenchym gelangt ist[1]).

Durch die vorliegenden Beobachtungen wurde die Vermutung nahe gelegt, daß das Kollargol, direkt ins Gewebe gelangt und dort abgelagert, sich anders und nicht so indifferent verhalten möchte wie bei bloßer oberflächlicher Kontaktwirkung mit intakter Schleimhaut.

Credé fand die völlige Unschädlichkeit bei intravenöser Applikation.

Vriesendorp sah keinerlei Ablagerungen bei Injektion im Unterhautzellgewebe.

Baum sah nach intravenöser Anwendung mehrfach Thrombosen und Fasciennekrosen am Arm.

Asch in der Diskussion zu Baums Vortrag spricht gleichfalls von Nekrosen und Blutungen um die Einstichstelle herum bei Einspritzen ins subcutane Gewebe.

Kausch betont gleichfalls, daß bei percutaner Injektion eine kleine ins Gewebe gelangende Menge genügt, um höchst unangenehme Infiltrate hervorzurufen. An einer lokal reizenden Wirkung im Gewebe war also schon aus diesen Beobachtungen nicht zu zweifeln.

Auf die Anregung und unter Leitung von Herrn Privatdozent Dr. von Lichtenberg wurden nun von mir Versuche unternommen, die auf experimentellem Wege die Frage klären sollten, wie sich das Kollargol nach direkter Einbringung in ein parenchymatöses Organ und speziell in das uns hier interessierende, in die Niere, verhalten würde, um auf diesem Wege die schon klinisch wahrscheinlich gemachte grundsätzliche Verschiedenheit von der bloßen Oberflächenkontaktwirkung mit der intakten Beckenschleimhaut zu erhärten.

Es fanden sich hierüber in der vorhandenen Literatur noch keine Veröffentlichungen. Es wäre nun einerseits denkbar gewesen in der

[1]) Ein in der Straßburger chirurgischen Klinik vor kurzem vorgekommener Fall von Kollargolschädigung der Niere wird anderweitig veröffentlicht.

Versuchsanordnung den bei der klinischen Methode angewandten Modus nachzuahmen und, nach Art der Strassmannschen Experimente, Kollargol in das Nierenbecken zu injizieren, gleichzeitig aber in diese Anordnung den bei den klinischen Unfällen versehentlich vorgekommenen hohen Druck absichtlich einzuführen und so das Kollargol ins Parenchym einzupressen. Es dürfte aber kaum möglich sein, den Druck so zu dosieren, daß dieses Trauma stets in exakter Weise zu erzielen wäre, und die dann wohl eintretende Multiplizität mechanischer Läsionen dürfte kaum mehr genaue Rückschlüsse auf die Kollargolwirkung als solche gestattet haben.

Es wurde daher von mir eine Methode gewählt, welche es gestatten sollte, bei einem ganz lokalisierten einheitlichen Trauma sowohl die lokalen Veränderungen im Parenchym der Niere an der Ablagerungsstelle, als auch das allgemeine Verhalten des Organs nach der Einbringung zu untersuchen.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Es wurden die beim Kaninchen so leicht zu palpierenden und nach Belieben verschieblichen Nieren, welche zu injizieren waren, hinten unterhalb des Rippenbogens manuell unter der Haut fixiert, dann in die deutlich gefühlte Niere percutan eine Pravaznadel eingestochen. Es wurde nun jeweils $^1/_{10}$ ccm der verwendeten Lösung = $^1/_{10}$ Pravaz injiziert. Bei der minimalen Menge der Injektionsmasse war der hierbei anzuwendende Druck ganz gering.

Gewählt wurden mittelschwere Kaninchen. Es wurde jedesmal nur eine Niere gespritzt. Nach gewissen Zeiten, nämlich 6 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden, 4 Tagen, 8 Tagen, 17 Tagen, wurden die so behandelten Nieren in typischer Weise aseptisch entfernt und die exstirpierten Organe nach makroskopischer Untersuchung sofort in Formalinalkohol gebracht.

Da es hauptsächlich auf das Studium der anatomischen Veränderungen ankam, wurde das klinische Verhalten der Tiere nicht genauer beobachtet. Die Tiere lebten zum größten Teile ohne merkbare Erkrankung bis zu dem für die Exstirpation vorgesehenen Termin. Nach diesen Operationen starben mehrere Tiere an Folgen derselben, eine größere Zahl kamen durch einen Laboratoriumshund ums Leben; einige starben ohne daß der objektive Sektionsbefund den Tod erklärt hätte. Für unsere speziellen Zwecke der anatomischen Untersuchung waren die nach erfolgter Entfernung des Organs eingetretenen Todesfälle irrelevant. Eine größere Zahl der Tiere also war durch nachgewiesene akzidentelle Momente gestorben. Bei den übrigen konnte Silbervergiftung wohl bei der minimalen angewandten Menge nicht in Frage kommen. Anurie fand sich niemals, auch in den nicht geklärten Todesfällen. Bei der Untersuchung der anderseitigen nicht injizierten und

nicht exstirpierten Nieren, welche durch die Sektion gewonnen wurden fand sich zwar Silberablagerung, aber keine Parenchymschädigung, welche den Exitus hätte veranlassen können. Es dürften also auch die nicht durch Sektion geklärten Todesfälle auf akzidentellen, nicht dem Kollargol zuzuschreibenden Momenten beruhen.

2 Tiere starben vor der Nierenexstirpation. Die zu untersuchenden Nieren wurden durch die Sektion gewonnen. Es bestand auch in diesen Fällen keine Anurie.

Bei Untersuchung der durch Exstirpation bzw. Sektion gewonnenen Nieren wurde nach Paraffineinbettung Hämatoxylin-Eosinfärbung angewandt.

Bevor ich die Versuche und die anatomischen Befunde beschreibe, müssen zunächst einige mögliche Fehlerquellen erwähnt werden.

Bei der percutanen Methode der Injektion wäre wohl mal eine Täuschung über die Tiefe des Einstiches möglich gewesen, so daß die Kollargollösung zu oberflächlich, ja etwa nur subkapsulär oder im perirenalen Gewebe abgelagert werden konnte. Da man auf den angelegten Schnitten den Stichkanal oft nicht mehr sah, war das nicht mit Sicherheit auszuschließen. Einige völlig negative Befunde sind vielleicht so zu erklären. Bei Anlegung der Schnitte wurden nach Möglichkeit makroskopisch infiltrierte Stellen gewählt. Es wurden teils Querschnitte, teils Längsschnitte durch die ganze Niere angefertigt. Auch hier wäre eine gewisse Fehlerquelle als möglich anzunehmen, indem durch die Schnitte nicht stets veränderte Stellen getroffen sein könnten.

Es möge nun die Beschreibung der Versuche und der anatomischen Nierenbefunde folgen.

Die Durchsicht der von mir angefertigten histologischen Präparate hat in freundlicher Weise Herr Privatdozent Dr. Tilp, I. Assistent am hiesigen pathologischen Institut vorgenommen.

Tier 1. Es wurde 8%ige Kollargollösung (percutan nach Fixierung) in die linke Niere injiziert. Nach 26 Stunden wurde die Niere operativ entfernt. Weder makroskopisch noch mikroskopisch war ein Befund zu erheben. Es scheint also eine der oben erwähnten Fehlerquellen vorzuliegen (so daß das Kollargol nicht in die Niere gelangt war?)

Tier 2. Es wurde zunächst 8%ige Kollargollösung in die rechte Niere injiziert. Nach 26 Stunden wurde (durch ein Versehen) zuerst die nicht injizierte linke Niere entfernt.

Makroskopisch war sie geschwollen und hyperämisch. Mikroskopisch fand sich Silberimprägnation des Hilusfettes und der Kapsel, Ablagerung von Niederschlägen in den Calices und im Becken. Hier ist die Imprägnation des Hilus und der Kapsel bei einer nicht injizierten Niere merkwürdig. 38 Stunden nach der Injektion starb das Tier. Die Sektion ergab als Todesursache Nachblutung aus dem Stiel der entfernten Niere. Die rechte Niere, welche injiziert war, hatte also 38 Stunden funktioniert. Sie war makroskopisch hyperämisch

und zeigte Kollargolschwärzung der Kapsel. Mikroskopisch war ausgedehnte Blutung im Nierenbecken vorhanden. Silberimprägnation der extravasierten Blutmengen und des peripelvinen Gewebes und des Hilusfettes sowie der Capsula fibrosa und adiposa. Feinst verteiltes Silber in der Rinde, in den Epithelien der Tubuli contorti und zwischen denselben, zahlreiche hyaline Zylinder im Nierenlabyrinth und den Tubuli recti.

Tier 3. 8% ige Kollargollösung. Die linke Niere wurde injiziert. Nach 48 Stunden wurde sie entfernt. Makroskopisch war sie geschwollen, hyperämisch besonders am oberen Pol.

Mikroskopisch fand sich Silberimprägnation im Lumen der Sammelröhrchen. Peripelvicale Ablagerung und Präcipitation im Fettgewebe, Zylinderbildung in den Tubuli contorti, besonders aber recti. Nekrose einer ganzen Papillenspitze (Tafel I, Fig. 1/2).

Die rechte Niere wurde durch Sektion gewonnen, nachdem das Tier noch 2 Tage gelebt hatte. Als Todesursache fand sich Peritonitis. Keine Anurie. Makroskopisch war diese rechte Niere o. B. Mikroskopisch war Silber abgelagert in mehreren arteriellen und venösen Gefäßen, in einzelnen Glomeruli sowie in den Capillaren der Nierensubstanz (vermutlich waren also bei der Injektion der linken Niere Blutwege eröffnet).

Tier 4. 8% iges Kollargol in die linke Niere injiziert. Entfernung derselben nach 4 Tagen. Makroskopisch war sie o. B. Mikroskopisch spärliche Präcipitate in den Sammelröhren und im Nierenlabyrinth, mehrfache interstitielle Ablagerungen, ebenso Ablagerungen im pericapsulären Fett.

Das Tier starb 19 Tage nach der Injektion spontan. Die Sektion ergab keine Todesursache. Keine Anurie. Die rechte Niere war makroskopisch o. B.

Tier 5. 8% iges Kollargol in die linke Niere injiziert. Entfernung derselben nach 8 Tagen. Makroskopisch fanden sich in der Rinde weiße infarktförmige Nekrosen. Mikroskopisch spärliche Präcipitate im Hilusfett. Blutung dortselbst. Präcipitation im Nierenbecken, dessen Epithel keine deutlichen Schädigungen zeigt. Zylinder und Präcipitation in den Sammelröhren. Stärkere Niederschläge in der Capsula fibrosa. In den Tubuli contorti fand sich ausgedehnte Verkalkung mit Bildung von Kalkzylindern.

Das Tier starb zugleich mit dem vorigen 19 Tage nach der Injektion, 11 Tage nach der Operation. Hier ergab gleichfalls die Sektion keine Todesursache. Keine Anurie. Rechte Niere makroskopisch o. B.

Tier 6. Es wurde 8% iges Kollargol in die linke Niere injiziert. 17 Tage nach der Injektion wurde dieselbe entfernt. Sie war makroskopisch ohne Besonderheit. Mikroskopisch fanden sich im pericapsulären Bindegewebe spärliche Präcipitate. Stärkere Niederschläge lagen in den Capillaren der Nierenpyramiden.

Das Tier starb kurz nach der Operation infolge einer akzidentellen Bauchhöhlenverletzung. Die rechte Niere war mikroskopisch nicht untersucht, makroskopisch war sie o. B.

Die folgenden Tiere wurden mit 6% iger Kollargollösung injiziert.

Tier 7. Die linke Niere wurde mit 6% iger Kollargollösung gespritzt. Sie wurde nach 24 Stunden entfernt. Makroskopisch leichte Hyperämie. Mikroskopisch ausgedehnte herdförmige interstitielle Präcipitate mit Nekrose des umgebenden Gewebes. Ganze Kanälchensysteme zeigen Zylinderbildung. Glomeruli überall intakt. Das Tier starb 3 Tage nach der Injektion spontan. Die rechte Niere war makroskopisch o. B., keine Anurie, kein weiterer Sektionsbefund. Mikroskopisch fand sich Silber in Arterien und Venen. Parenchymatöse Schwellung der Epithelien der Tubuli contorti (vielleicht Leichenerscheinung), Ablagerung von Silber im Hilus.

Tier 8. Linke Niere wurde mit 6% iger Kollargollösung gespritzt. Nach 4 Tagen wurde sie entfernt. Es zeigten sich in der Rinde weiße Nekrosenherde, bei makroskopischer Untersuchung, welche man deutlich um die Injektionsstelle angeordnet sah. Auch im Mark Nekrosen, leichte Schwellung der ganzen Niere. Mikroskopisch ergab sich reichlich interstitielle Ablagerung in Pyramiden und Rinde. Nekrose von Harnkanälchensysteme. Ausgedehnte Verkalkung mit Epithelialzylindern in geraden und gewundenen Kanälchen, in den geraden auch hyaline Zylinder. Verkalkungen finden sich sowohl an den Stellen der Präcipitation als auch sonst. Intrapelvical finden sich spärliche Ablagerungen von fein verteiltem Silber. (Das Tier wurde von einem Laboratoriumshund zerrissen.) Es wurde die rechte Niere makroskopisch untersucht, sie war o. B.

Es folgen einige mit 10%iger Lösung behandelte Tiere.

Tier 9. Es wurde die linke Niere mit 10% iger Lösung gespritzt. Entfernung nach 24 Stunden Makroskopisch fand sich diffuse Argyrosis, Kapselinfiltration von Kollargol, leichte Schwellung der ganzen Niere. Mikroskopisch zeigte sich Versilberung der Bindegewebskapsel, Silber im Fettgewebe, interstitielle Argyrie in einem keilförmigen Bezirk der Rinde mit Nekrose der Tubuli contorti und Zylinderbildung in den Tubuli recti.

Das Tier starb 4 Tage nach der Injektion, 3 Tage nach der Operation spontan. Sektion ergab keinen Befund, keine Anurie. Rechte Niere makroskopisch o. B.

Tier 10. 10% ige Lösung in die linke Niere gespritzt. Entfernung nach 4 Tagen. Makroskopisch o. B. Mikroskopisch Ablagerung von Kollargol im Hilusfett- und Bindegewebe. Versilberung der Beckenepithelien ohne Schädigung des Epithels. Reichliche Ablagerung in den Venen und Arterien von Rinde und Mark. Die Glomeruli zeigten keine Veränderung. (Die rechte Niere konnte nicht untersucht werden, da das Tier gleichzeitig mit Nr. 8 vom Hund zerrissen wurde.)

Tier 11. Es wurde gleichfalls 10% ige Kollargollösung in die linke Niere gespritzt. Dieselbe wurde nach 7 Tagen durch Sektion gewonnen. Das Tier starb ohne ersichtliche Todesursache, keine Anurie. Makroskopisch k. B. in beiden Nieren. Mikroskopisch war gleichfalls kein Befund zu erheben. Es dürfte also wiederum in diesem Falle eine der erwähnten Fehlerquellen bei der Injektion vorliegen.

Gleichzeitig mit Tier 11 starb

Tier 12, welches auch am gleichen Tage injiziert war, jedoch mit 6% iger Lösung. Auch dieses starb spontan ohne erklärenden Sektionsbefund. Auch hier waren beide Nieren ohne Spur von Kollargol, so daß die Injektion die Nieren nicht getroffen haben dürfte.

Wenn ich nun die Ergebnisse der beschriebenen Versuche mit den vielfachen klinischen Beobachtungen, mit den anatomischen Befunden an rite pyelographierten Nieren und im besonderen mit den Resultaten der Strassmannschen Untersuchungen vergleiche, bestätigt sich die Vermutung von der grundsätzlichen Verschiedenheit des Verhaltens des Kollargols bei oberflächlicher Kontaktwirkung mit Schleimhäuten von dem Verhalten nach direktem Einbringen in das Parenchym von Nieren. Bei direktem Einbringen ins Parenchym finden sich nicht nur mehr weniger schwere Veränderungen am Ablagerungsort. Es findet im gesamten Parenchym ein Transport und eine Reizung des Organs im ganzen statt. Der Transport scheint wesentlich ein interstitieller zu sein, der in Hilusfett und Bindegewebe, in der Kapsel, in den inter-

stitiellen Lymphspalten zu reichlichen Ablagerungen führt. Teilweise ist die Ablagerung mit ernstlichen Schädigungen nicht verbunden gewesen. In einem andern Teil der Fälle gelangt das Silber aber auch in die Kanälchensysteme, in Sammelröhrchen, in Kelche und Becken. Zum Teil werden ja wohl durch die Injektion direkt Kanälchensysteme getroffen. Zum andern Teil muß das Kollargol wohl aber auch durch Transport bzw. resorptive Vorgänge hineingelangt sein.

Auch die mit Kollargol imbibierten Kanälchensysteme zeigten oft keine Schädigungen. In einem Teil dieser Fälle kam es aber zu leichten, mittleren bis schwersten Schädigungen. Als leichte und mittlere Schädigungen können hyaline Zylinderbildung und interstitielle Zellnekrosen aufgefaßt werden.

Schwere Veränderung zeigt z. B. Experiment 3, wo sich außer ausgedehnter Zylinderbildung Nekrose einer ganzen Papillenspitze findet. Wenn man hier auch nicht direkt eine Einstichstelle oder ein Depot auf dem Präparate erkennen kann, so muß man doch annehmen, daß es sich hier um lokale Veränderungen nach direkter Ablagerung gehandelt haben wird. In diesem Falle hatte Kollargol 48 Stunden in der Niere verweilt.

Bei Tier 8, wo 4 Tage seit der Injektion vergangen waren, sah man außer Zylinderbildung und Nekrose von Kanälchensystemen ausgedehnte Verkalkungen mit verkalkten epithelialen Zylindern, auch an Stellen, wo keine Ablagerung von Kollargol erkennbar war.

In den anderseitigen nicht injizierten Nieren, soweit sie nach der Sektion histologisch untersucht wurden, fand sich stets nur resorptive Argyrose ohne Schädigung des Parenchyms. Auffallenderweise kam es auch zu Ablagerungen der Injektionsmasse im peripelvinen Gewebe.

Um beurteilen zu können, wieviel von diesen Befunden auf das Konto des Kollargols zu setzen ist, müssen einige mögliche akzidentelle Momente ausgeschlossen werden. Eine große Rolle dürfte bei der Nierenschädigung das Trauma spielen, welches in der bei der manuellen Fixation der Niere vor der Injektion vorgekommenen Kompression liegt (Nierenquetschung, palpatorische Albuminurie).

Bei Deutung der lokalen Veränderungen könnte auch die mechanische Kompression des Gewebes durch die abgelagerte Injektionsmasse in Frage kommen. Bei dem niedrigen angewandten Druck und der geringen Menge von $^1/_{10}$ ccm dürfte dies aber kaum eine große Rolle gespielt haben.

Weiter wird das Metall schon als Fremdkörper, abgesehen von seinen weiteren chemisch-physikalischen und toxikologischen Eigenschaften, einen gewissen Gewebsreiz ausüben können. Auch die Verwundung durch den Nadelstich an sich muß in Betracht gezogen werden. Bei dem diffusen Charakter der Veränderungen ist auch dieses Moment

nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Beachtenswert scheint ferner ein Moment, das in dem kolloidalen Charakter der Lösung beruht. Da kolloidale Lösungen so gut wie keinen osmotischen Druck ausüben, könnte die Hypotonie der mit destilliertem Wasser hergestellten Lösung zu einer Diffusion aus den Zellen führen, welche dieselben schädigt. Auch dieser Punkt ist bei der geringen angewandten Menge wohl bei unseren Versuchen nicht von großer Bedeutung. Dagegen könnte Kochsalzzusatz bei der Pyelographie von Wert sein, da bei den in der Literatur vorhin erwähnten Fällen von Ätzung der Beckenschleimhaut vielleicht die osmotische Schädigung eine Rolle spielt. Das fraglos vorhandene differente Verhalten von Kollargol im Parenchym eines Organs ist nach allem was toxikologisch und physikalisch-chemisch über Kollargol und Colloide überhaupt, andererseits über Silberwirkungen bekannt ist, wohl nicht mit der Wirkung der Silbersalze und auch nicht mit einer spezifischen Silberwirkung in Parallele zu setzen. Vielleicht dürfte es der Charakter als Kolloid sein, welcher zur Veränderung des molekularen Zustandes der Gewebe, zu einer Eiweißkoagulation und so zur Zellschädigung führen könnte. Zwar ist über das Verhalten nach direkter Einbringung in parenchymatöse Organe nichts veröffentlicht. Jedoch auch im Unterhautzellgewebe scheint sich Kollargol nach den oben zitierten Veröffentlichungen über Infiltratbildung different zu verhalten.

Ganz analoge Erfahrungen liegen nun vor über andere kolloidale Metalle. Galewsky sah Infiltrate nach Injektion von kolloidalem Kalomel (Kalomelol). Hopf sah das Gleiche nach Injektion von Hyrgol (colloidalem Hg). Bruck, welcher in der Neisserschen Klinik kolloidalen Schwefel, Sulfidal, zur Therapie der Quecksilbervergiftung versuchte, beobachtete gleichfalls so starke Infiltrate, daß er die Versuche nicht fortsetzte.

Diese Analogien machen es, wie gesagt, wahrscheinlich, daß es sich um Eigenschaften kolloidaler Lösungen in Geweben handeln dürfte. Warum diese Wirkung nun aber auftritt, während oberflächliche Kontaktwirkung mit intakten Schleimhäuten ohne deutliche Schädigung verläuft, erscheint nicht geklärt. Auch sonst aber verhalten sich ja intakte Schleimhautüberzüge als resistente und schützende Decke, und erst wenn diese durchbrochen ist, vermögen schädigende Agentia die darunter liegenden Gewebe zu beeinflussen.

Zusammenfassend das Ergebnis meiner Versuche betrachtend, glaube ich sagen zu können: Fehlerhafter weise in das Parenchym durchgebrochenes Kollargol ist wohl geeignet, mehr oder weniger schwere Schädigungen des Organs zu setzen, die sich mit der mechanischen Läsion summieren könnten. Diese Erfahrung muß zu größter Vorsicht bei Anwendung der Methode ermahnen, gegen die Brauchbarkeit der Pyelographie spricht sie in keiner Weise.

Literaturverzeichnis.

1. Asch, Sitzg. d. Bresl. Gyn. Ges. (Ref. in Zentralbl. f. Gynäkol. 1911, Nr. 45.)
2. Baum, ibid.
3. Blum, V., Über den Wert der Pyelographie etc. Wiener med. Wochenschr. 1912, Nr. 19.
4. Bruck, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. **6**, Heft 3.
5. Galewsky, Über lösliches Kalomel. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 11.
6. Hopf, Dermatol. Zeitschr. 1898, Nr. 6.
7. Jervell, Nord. Chir.-Kongr. 1911. Ref. in Zentralbl. f. Chir. 1911, Nr. 40.
8. Kausch, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 35.
9. v. Lichtenberg und Dietlen, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. inn. Med. u. Chir. 1911.
10. Oehlecker, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **17**, 1911, Nr. 4.
11. Rössle, Münch. Ärztl. Verein. Sitzg. 14. Dez. 1910. Ref. in Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 5.
12. Straßmann, Zeitschr. f. urolog. Chir. 1913, Nr. 1.
13. Völcker und v. Lichtenberg, Münch. med. Wochenschr. 1906.
14. Dieselben, Cystographie und Pyelographie, Beiträge z. klin. Chir. 1907.
15. Völcker, Archiv f. klin. Chir. 1909, S. 567.
16. Troell, A., Hygiea **75**, 1913. Ref. in Zentralbl. f. ges. Chir. u. d. Grenzgeb. **1**, 1913, Nr. 16.
17. Vriesendorp, Inaug.-Dissert. Leyden 1904. Ref. in Zentralbl. f. Gynäkol. 1905, Nr. 3.
18. Zachrisson, Nord. med. Arch. 1911. Ref. in Zentralbl. f. Chir. 1911, Nr. 50.

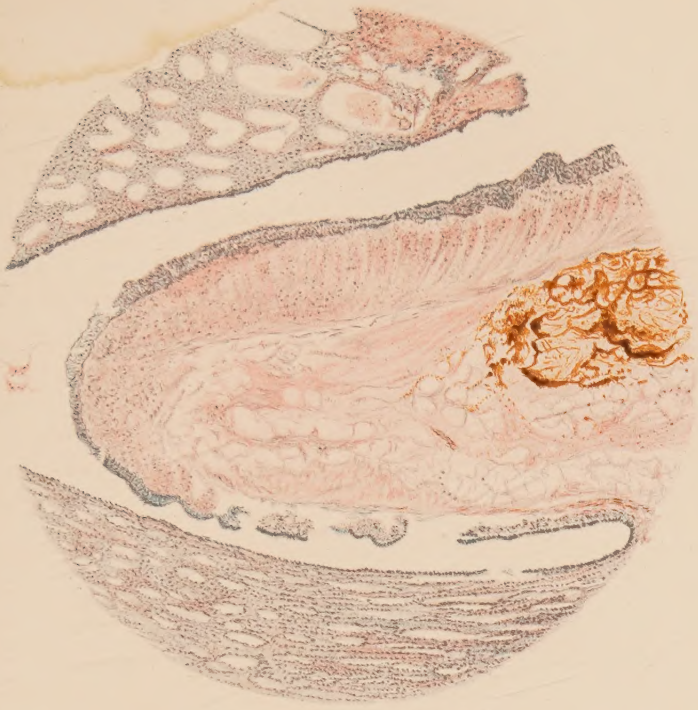

Fig. 1.
Zu Exper. 3. Nekrose einer Papillenspitze.

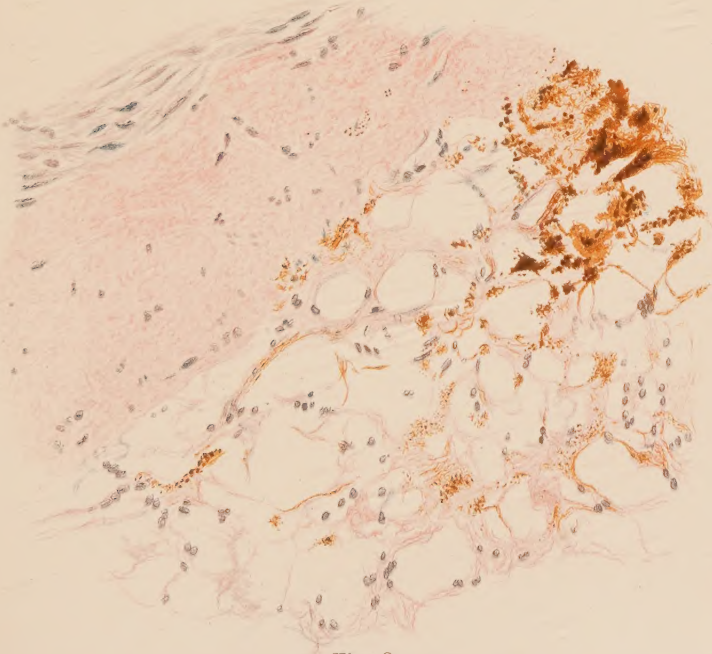

Fig. 2.
Aus derselben bei stärkerer Vergrößerung.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit „Über die Wirkung des Kollargols bei direkter Injektion ins Nierenparenchym", Walter Schachnow, wurde in Magdeburg am 8. Januar 1889 als Sohn des verstorbenen Fabrikbesitzers Julius Schachnow geboren. Seine Schulbildung erhielt er am König-Wilhelm-Gymnasium zu Magdeburg und bestand ebenda Ostern 1907 die Reifeprüfung. April 1907 ließ er sich in München als Student der Medizin immatrikulieren. Im Sommersemester 1907 und Wintersemester 1907/08 hörte er in München die Vorlesungen der Herren Professoren Baeyer, Goebel, Röntgen, Rückert.

Ostern 1908 bis Ostern 1909 studierte er in Berlin, wo er die Vorlesungen der Herren Professoren Hertwig, Gabriel, Salkowsky, Waldeyer, Schultze, R. du Bois-Reymond hörte.

Das Sommersemester 1909 verbrachte er in Rostock, wo er bei den Herren Professoren Barfurth, Nagel hörte. Im November 1909 bestand er dort die ärztliche Vorprüfung.

Wintersemester 1909/10 studierte er wieder in Berlin, wo er bis Ostern 1911 verweilte. Er hörte die Vorlesungen der Herren Professoren Bumm, Goldscheider, Heffter, Hildebrand, Kraus, Lesser, Orth, Ziehen.

Ostern 1911 bezog er die Universität Straßburg, an der er bis Juli 1912 studierte. Er hörte hier die Vorlesungen der Herren Professoren Cahn, Chiari, Czerny, Fehling, Hertel, Madelung, Manasse, Ledderhose, Uhlenhuth, Weidenreich, Wenckebach, Wollenberg.

Die ärztliche Prüfung bestand er Dezember 1912.

Vom 1. Februar 1913 bis jetzt war er als Praktikant an der Straßburger chirurgischen Klinik tätig.